

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-278769
(43)Date of publication of application : 10.10.2001

(51)Int.Cl.

A61K 7/48
A61K 7/00

(21)Application number : 2000-091398

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 29.03.2000

(72)Inventor : FUJIMURA TSUTOMU
ENDO NAOKO

(54) SKIN COSMETIC

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin cosmetic which has a synergistically promoted skin-tightening effect and enhanced safety, improves the wrinkles and sagging of skins, and gives tensile and beautiful skins.

SOLUTION: This skin cosmetic contains an integrin production-stimulating agent (one or more algae or plants selected from *Fucus vesiculosus* or *Fucus evanescens*, *Laminaria japonika* Areschoug, *Hizikia fusiforme* Okamura, *Rosmarinus officinatis*, *Actinidia chinensis*, *Panax ginseng* C. A. Meyer, *Poria cocos* Wolf, *Prunus persica* Batsch, and *Arctium lappa* L., or their extracts) and an actin-myosin-based activating agent (one or more plants selected from *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Phellodendron amurense* Ruprecht, *Gardenia jasminoides* Ellis, *Rehmannia glutinosa* Liboschitz var. *purpurea* Makino, *Zingiber officinale* Roscoe and *Astragalus sinicus*, and their extracts).

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS**[Claim(s)]**

[Claim 1]A skin cosmetic containing an integrin production accelerator and an actin myosin system activator.

[Claim 2]The skin cosmetic according to claim 1 whose integrin production accelerators are one or more sorts of marine algae or vegetation which are chosen from a fucus, Laminaria japonica, edible brown algae, a rosemary, a kiwi, a ginseng, Hoelen, a persicae semen, and a burdock, or those extracts.

[Claim 3]The skin cosmetic according to claim 1 or 2 whose actin myosin system activators are one or more sorts of vegetation chosen from a Scutellaria root, a cork tree bark, a gardenia, Rehmannia Root, a ginger, and Astragalus sinicus, or those extracts.

[Claim 4]A skin cosmetic of claim 1-3 whose skin cosmetic is what improves the elasticity of the skin given in any 1 paragraph.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

[Field of the Invention]This invention improves the elasticity of the skin and relates to the skin cosmetic which gives Hari to the skin.

[0002]

[Description of the Prior Art]It is thought that the sag of the skin by aging of the skin, etc. is produced due to the fall of the elasticity of the dermis connective tissue of the skin, the fall of the bearing power of a subcutaneous adipose tissue, the fall of the muscular power which supports the skin further, etc.

In order to improve this, the cosmetics which contain the tightening agent of skins, such as a fucus, caffeine, and saikosaponin, until now are known (JP,5-124953,A, JP,10-72336,A, JP,5-17332,A, etc.).

[0003]However, when the tightening agent of this skin is used independently, in order it is not necessarily enough in respect of a operation effect, and to actually act on the inside of skin, to tighten skin and to improve sag effectively, long term use of the tightening agent needed to be blended and carried out at high concentration.

[0004]This invention improves the sag of skin effectively, and an object of this invention is to provide a skin cosmetic with higher safety.

[0005]

[Means for Solving the Problem]A place where this invention persons examined an ingredient which improves a generating mechanism of wrinkles and sag of the skin, and the elasticity of the skin, When a specific plant component acted to activate an actin myosin system and these actin myosin system activators and an integrin production accelerator were used together, sag of skin has been improved effectively and it found out that a beautiful skin with Hari was realizable.

[0006]That is, this invention provides a skin cosmetic containing an integrin production accelerator and an actin myosin system activator.

[0007]

[Embodiment of the Invention]Although the cosmetics of this invention blend an integrin production accelerator and an actin myosin system activator, It is revealed to cell surface, integrin means here the receptor which participates in cell adhesion, the structure consists of an alpha subunit and a beta subunit, as for alpha subunit, alpha 1 to alpha 5, alphaL, etc. exist further, and, as for beta subunit, it is known that beta 1, beta 2, and beta3 grade exist. It has found out that a specific natural component acts to promote production of integrin for this invention persons, it is useful as a metastasis control agent of cancer (JP,11-246428,A), and there is the tightening effect of a sag improvement of the skin or the skin (JP,10-72336,A).

[0008]On the other hand, the tension textiles (actin myosin bunch) which exist in the fibrocyte in the skin participate in Hari of the skin in recent years, The mechanism of the activation (contraction of an actin myosin bunch) through G-protein of an actin myosin system is clarified, and it is suggested that the substance which activates an actin myosin system is useful to the improvement of wrinkles and sag of the skin. However, it is not known at all until now by using

together the ingredient which promotes production of integrin, and the ingredient which activates an actin myosin system that the elasticity of the skin will be improved very good.

[0009]As an integrin production accelerator in this invention, Considering the interaction of matrices which promote the production amount of integrin and exist in various connective tissue, such as collagen, vitronectin, fibronectin, and a laminin, and the cell which exists in connective tissue, such as fibroblast. What promotes the manifestation of alpha2 subunit, alpha5 subunit, and beta1 subunit is preferred, and also what promotes the manifestation of alpha2 subunit and promotes the manifestation of beta1 subunit simultaneously is more desirable. There is almost no such integrin production accelerator, for example, a tolano foaming factor (TGFbeta) is known as a single compound, and also. Although vegetation, such as marine algae, such as a fucus, Laminaria japonica, and edible brown algae, a rosemary, a kiwi, a ginseng, Hoelen, a persicae semen, and a burdock, is mentioned, The vegetation chosen from the marine algae, the rosemary, the kiwi, the ginseng, the Hoelen, persicae semen, and burdock which are chosen from a fucus, Laminaria japonica, and edible brown algae from the promotion of production of integrin and a point of safety, or especially those extracts are preferred.

[0010]With the fucus in this invention, Fucus vesiculosus or Fucus evanescens of Fucaceae (Fucaceae) Fucus (Fucus), With Laminaria japonica, Ljaponika Areschoug of the Laminariaceae (Laminariaceae) Fucus-vesiculosus group (Laminaria), With edible brown algae, H.fusiforme Okamura of the Sargassaceae (Sargassaceae) edible-brown-algae group (Hizikia), With a rosemary, Rosmarinus officinalis of Lamiaceae (Labiatae), With a kiwi, the kiwi (Actinidia chinensis) of a silvervine group (Actinidia) with a ginseng. What passed lightly the root or this except the rootlet of araliaceous (Araliaceae) Panax schinseng (Panax ginseng C. A. Meyer (Panax schinsengNees)) through hot water, With Hoelen, the sclerotium except most outer layers of the Hoelen (Poria cocos Wolf) of Polyporaceae (Polyporaceae), With a persicae semen, the seed of the peach (Prunus persicaBatsch or Prunus persica Batsch var. davidiana Maximowicz) of Rosaceae (Rosaceae), A burdock shows Arctium lappa L. of Compositae (Compositae).

[0011]On the other hand, although the actin myosin system activator of this invention refers to what acts on a dermal fibroblast and promotes the cell tension, it is reported that the whey protein made from cow's milk and hydrolysis casein have the operation concerned until now. As shown in the after-mentioned example 2, for this invention persons, each plant extract of a Scutellaria root, a cork tree bark, a gardenia, Rehmannia Root, a ginger, and Astragalus sinicus newly acts to promote the tension of skin fibrocyte, and they found out that it was an actin myosin system activator.

[0012]With a Scutellaria root, here the root except the periderm of the Scutellaria baicalensis (Scutellaria baicalensis Georgi) of Lamiaceae (Labiatae), a cork tree bark -- the yellowfin tuna (Phelloendron amurense Ruprecht) of Rutaceae (Rutaceae) -- or -- in addition to this -- the tree except the periderm of species of the same genus, With a gardenia, Gardenia jasminoides Ellis of Rubiaceae (Rubiaceae), Rehmannia Root is the Rehmannia glutinosa Liboschitz (Rehmannia Rehmannia glutinosa Liboschitz var. purpurea Makino or) of Scrophulariaceae (Scrophulariaceae). What steamed the root of glutinosa Liboschitz, or it, The rhizome of the ginger (Zingiber officinale Roscoe) of Zingiberaceae (Zingiberaceae) is indicated to be a ginger, and Astragalus sinicus of Leguminosae (Leguminosae) is indicated to be Astragalus sinicus, respectively.

[0013]the algae in this invention -- one or more [of the algae of all the, a root, a stem, or a leaf] -- as it is -- or -- it can grind and use -- vegetation -- one or more [of the entire plant of the vegetation or a leaf, a root, fruits a seed, and the flowers] -- as it is -- or it can grind and use.

[0014]the extract in this invention -- further -- this -- ordinary temperature or warming -- the various solvent extraction liquid obtained by extracting in the bottom or extracting using extractor implements, such as Soxhlet extractor, the diluent of those, its concentrate, or its end of desiccation is meant. An extract may be obtained from two or more sorts of vegetation also the thing from one sort of vegetation here.

[0015]Both polar solvents and a nonpolar solvent can be used as an extraction solvent used in order to obtain the algae of this invention, and a vegetable extract. For example, alcohols, such

as water; methanol, ethanol, propanol, and butanol; Propylene glycol, Polyhydric alcohol classes, such as a butylene glycol; Ketone; methyl acetate, such as acetone and methyl ethyl ketone, Ester species, such as ethyl acetate; Polyether; dichloromethanes, such as chains, such as a tetrahydrofuran and diethylether, and a cyclic ether; polyethylene glycol, Aromatic hydrocarbon, such as hydrocarbon; benzene, such as halogenated hydrocarbon; hexane, such as chloroform and a carbon tetrachloride, cyclohexane, and petroleum ether, and toluene; pyridines etc. are mentioned, and these can also mix and use two or more sorts.

[0016]Although it can also use as it is, after the above-mentioned extract dilutes, condenses or freeze-dries the extract concerned, it can also be prepared and used for powder or paste state.

[0017]It is preferred to be also able to remove and use inertness impurity from the above-mentioned extract by art, such as **** distribution, and to use such a thing in this invention. Since deodorization, decolorization, etc. are processed by a publicly known method as occasion demands, these may be used.

[0018]As the after-mentioned examples 3 and 4 show, the constituent which blended this integrin production accelerator and the actin myosin system activator has the extremely outstanding collagen gel shrinking action, and shows the outstanding elasticity improvement effect and the tightening effect of the skin. Therefore, the constituent concerned can be used as an elasticity improving agent, a sag improving agent, etc. as an effective skin cosmetic to loss etc. of change of various skin descriptions produced when the external worlds, such as desiccation and ultraviolet rays, stimulate or the skin ages, for example, the wrinkles of the skin, sag, a beam, and elasticity.

[0019]An integrin production accelerator among the skin cosmetic of this invention, It is preferred to blend 0.001 to 10% of the weight into a constituent, and especially when using the extract of the above-mentioned algae or vegetation as an integrin production accelerator, it is preferred to contain 0.0001 to 0.1% of the weight 0.00001 to 1% of the weight by solid content conversion.

[0020]When it is preferred to contain 0.001 to 10% of the weight and it uses the above-mentioned plant extract as an actin myosin system activator into a constituent, an actin myosin system activator, It is preferred to contain 0.0001 to 0.1% of the weight especially 0.00001 to 1% of the weight by solid content conversion.

[0021]The external use substrate by which normal use is carried out and other medicinal properties besides an integrin production accelerator and an actin myosin system activator can be blended with the skin cosmetic of this invention. They may be any although what uses as a base the emulsification system base of what uses an oily base as a base, an oil/water, water / oil type as an external use substrate used here, and water are used as a base.

[0022]As an oily base, glyceride of vegetable oil, animal oil, synthetic oil, silicone oil, fatty acid, nature, or composition, etc. are mentioned, for example. It can blend combining arbitrarily a moisturizer, an ultraviolet ray absorbent, alcohols, chelate, a pH adjuster, an antiseptic, a thickener, coloring matter, perfume, etc. There is no restriction in particular as the above-mentioned medicinal properties, for example, a painkilling antiphlogistic, a sterilizing disinfectant, vitamins, a skin softening agent, etc. can be used suitably if needed. As a gestalt of a skin cosmetic, ointment, cream, a milky lotion, face toilet, gell, a packing agent, cataplasms, foundation, etc. are mentioned.

[0023]As for the amount of the skin cosmetic used of this invention, 200 mg will be preferably preferred 100–500 mg per time on the 1st.

[0024]

[Example]The seaweed and 1 kg of grinding things of each vegetable part which are shown in the one to example of manufacture 22 table 1 were immersed in 5 l. of extraction solvents for one week at the room temperature, and the solvent soluble component was extracted. The operation same about the residue which separated the extract was repeated, and a total of a 10-l. extract was obtained. The solvent of this extract was distilled off, decompression hardening by drying was carried out and the extract was obtained. Below, as for W, BG shows water and a 1,3-butylene glycol and ET show ethanol.

[0025]

[Table 1]

製造例	海藻類・植物	部位	抽出溶剤	抽出量(g)
1	ヒバマタ	全藻	BG	10
2	ヒバマタ	全藻	ET	10
3	ヒバマタ	全藻	50%BG/W	20
4	ヒバマタ	全藻	50%ET/W	30
5	ヒバマタ	全藻	W	30
6	ヒバマタ	全藻	熱水	50
7	マコンブ	全藻	50%ET/W	30
8	ヒジキ	全藻	50%ET/W	30
9	ローズマリー	全草	50%ET/W	20
10	ローズマリー	全草	80%ET/W	30
11	ニンジン	根	50%ET/W	20
12	トウニン	種子	ET	10
13	ゴボウ	根	W	40
14	オウゴン	根	50%ET/W	30
15	オウバク	樹皮	30%ET/W	20
16	オウバク	樹皮	50%ET/W	30
17	クチナシ	全草	30%BG/W	20
18	ジオウ	根	50%ET/W	30
19	ジオウ	根	50%BG/W	30
20	ショウキョウ	根	74%ET	10
21	レンゲソウ	全草	30%ET, 28%BG	10
22	ブクリョウ	蘭核	W	50
23	キウイ	果実、葉	BG	10

ET : エタノール

BG : 1, 3-ブチレングリコール

W : 水

[0026] Example 1 The amount of evaluation fibroblast surface integrin of promotion of integrin production was measured in FACScan. That is, after having made the various samples shown in Table 1 act on the fibroblast of monolayer culture by 30–100 microM, exfoliating the cell by trypsin/EDTA 24 hours afterward and neutralizing by FCS, the cell was washed in FCS and 0.02% NaN₃ content PBS 0.01%, and cells were collected. Anti human integrin alpha2beta1, the anti human integrin alpha 2, and the anti human integrin beta 1 were used by dilution 100 times as a primary antibody, and FITC label anti-mouse IgG1 was used by dilution 100 times as a second antibody. The blank used mouse IgG1 for the primary antibody. A result is shown in Table 2.

[0027]

[Table 2]

試料	濃度重量固形残分 重量%	インテグリンα2 相対値	インテグリンβ1 相対値	インテグリンα2β1 相対値
コントロール	—	100	100	100
ヒバマタ	0.01	131	115	152
ヒバマタ	0.003	112	105	125
マコンブ	0.001	132	ND	152
ヒジキ	0.01	114	ND	127
ローズマリー	0.003	108	ND	118
ニンジン	0.01	109	ND	109
トウニン	0.01	126	ND	110
ゴボウ	0.01	118	ND	129
ブクリョウ	0.01	109	107	111
キウイ	0.01	108	ND	108
TGF β	10ng/ml	137	120	180

[0028] the method (Kolodney MS et al..) of the evaluations Kolodney tension generating of the cell by example 2 actin myosin system activation J. Apply to Cell Biol., 117, and 73–82 (1992) correspondingly, The gel obtained by producing fibroblast embedding collagen gel is fixed in the serum free medium which kept it warm at 37 **, After applying and stabilizing the load of 50–100 mg, the sample shown in Table 3 adjusted to about 50 times [of the last concentration] concentration by the non-blood serum DMEM is added 1 mL (0.001% of concentration). It residue-on-evaporation weight % Carried out, the power to generate was measured by Isotonic Transducer, and it recorded by BIOPAC. While [5 minutes] being comparatively stabilized before sample addition of the obtained data, the tension after addition considered it as the

tension used as the maximum which generated the difference of the average for 5 minutes. A result is combined with Table 3 and shown.

[0029]

[Table 3]

成分	最終濃度%	発生張力 (dyne)	抽出溶媒
コントロール	—	0	—
オウゴン	0. 0 1	7	5 0 % E T
オウバク	0. 0 1	9	5 0 % E T
クチナシ	0. 0 1	4	5 0 % E T
レンゲソウ	0. 0 1	6	3 0 % E T / 2 8 % B G
ショウキョウ	0. 0 1	1 8	7 4 % E T
ジオウ	0. 0 1	3	5 0 % E T

E T : エタノール

B G : 1, 3-ブチレングリコール

[0030] Example 3 The influence collagen gel given to contraction of fibroblast embedding collagen gel was produced by the method according to J. literature "J. Cell Science, 102,315 (1992)", or "Invest.Dermatol, 93,792" (1989). In the bottom collagen gel solution of ice-cooling (the Nitta Gelatin, Inc. make, tapel-A (3.0mg [ml] /, pH=3)), namely, the sodium hydroxide solution of 0.05N of HEPES (250mM), A 5 times many DMEM(s) [as] (GIBCO DMEM, low glucose) concentrated solution, FCS (2%, Fatal Calf Serum) and purified water are added, the examined substance (the marine algae obtained in the examples 1-23 of manufacture, or a plant extract.) shown in Tables 4 and 5 of 0.01 to 0.001 % of the weight (residue-on-evaporation weight %) of the last concentration after fully carrying out stirring neutralization And after adding ethanol or a 1,3-butylene glycol as control, adding the suspension of HI ***** (the Homo sapiens prepuce origin) finally, fully stirring and removing air bubbles, it poured into 24 hole plate 1 ml of each hole at a time, and was made to gel at 37 ** promptly. The collagen concentration in this case was prepared to 1.5 mg/mL. The circumference of the gel after 24 hours was exfoliated, and the culture medium was added and cultivated. Gel volume measurement was performed by the gravimetry method according to literature (J. Cell Science, 102,315 (1992)). That is, after 10% formalin fixation (4 **, 24 hours), weight was measured, after reducing the surface tension of water by adding Triton X100 (made by Wako Pure Chem) (1%). A result is combined with Tables 4 and 5, and is shown.

[0031]

[Table 4]

インテグリン産生促進剤 (%)	アクチニーミオシン系活性化剤 (%)	ゲル収縮促進効果 (%)
なし	—	なし
		—
		0.001
		0.001
ヒバマタ	0.001	なし
		—
		0.001
		0.001
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
マコンブ	0.003	なし
		—
		0.001
		0.001
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
ヒジキ	0.001	なし
		—
		0.001
		0.001
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
ブクリョウ	0.001	なし
		—
キウイ	0.003	なし
		—
		0.001
		0.001

[0032]

[Table 5]

インテグリン産生促進剤 (%)	アクチニーミオシン系活性化剤 (%)	ゲル収縮促進効果 (%)
ローズマリー	0.003	なし
		—
		0.001
		0.001
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
ニンジン	0.001	なし
		—
		0.001
		0.001
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
トウニン	0.001	なし
		—
		0.001
		0.001
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
コボウ	0.001	なし
		—
		0.001
		0.001
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ

[0033]It was shown that the diameter and volume of fibroblast embedding collagen gel become small, and contraction of gel is synergistically promoted by concomitant use of an integrin

production accelerator and an actin myosin system activator.

[0034]The panelist estimated the skin sag (cheek) improvement factor using the sample shown in the example 4 table 6. Every ten evaluations per each sample by a panelist were performed using the gell which blended the ginger or the cork tree bark with fucus extract independence or a fucus extract. Each extract combination gell was applied to the portion applied to a jaw from a face cheek for two weeks 1 time respectively night on a day morning. It evaluated with the following scores. A result is combined with Table 6 and shown.

[0035]-1:aggravation of was done -- 0: do not change and understand -- 1: -- 2: which sag has improved faintly -- 4: which 3:sag which sag has improved a little has improved -- sag has improved dramatically [0036]

[Table 6]

	試料A (コントロール)	試料B	試料C	試料D
ポリアクリル酸	0. 5	0. 5	0. 5	0. 5
水酸化カリウム	0. 15	0. 15	0. 15	0. 15
グルカム	1.0	1.0	1.0	1.0
86%グリセリン	1.0	1.0	1.0	1.0
グリシンベタイン	3	3	3	3
ヒバマタ	—	0. 003	0. 003	0. 003
ショウキョウ	—	—	0. 01	—
オウバク	—	—	—	0. 01
コハク酸	2	2	2	2
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス
たるみ改善効果	0.1 +/-0.5	0.8 +/-0.35	1.40 +/-0.52	1.32 +/-0.46

[0037]About the samples C and D of this invention, the tightening effect was realized from Table 6.

[0038]Example 5 The various skin cosmetics of this invention were prepared by following a conventional method, and stirring and mixing each ingredient shown in the example tables 7-12 of a formula.

[0039]

[Table 7]

ジェル

	重量%
ポリアクリル酸	0. 5
水酸化カリウム	0. 15
グルカム	1.0
8.6%グリセリン	1.0
グリシンベタイン	3
ヒバマタ	1
オウゴン抽出物	1
コハク酸	PH 調整バランス (pH=6.5)
精製水	バランス
	100

[0040]

[Table 8]

乳液

	重量%
パルミチン酸	0. 5
オリーブ油	2
セタノール	1
ホホバ油	5
モノヘキサデシルリン酸ナトリウム塩	2
モノステアリン酸ソルビタン	0. 5
グリセリン	1.6
エタノール	5
ヒバマタ	1
オウバク抽出物	1
乳酸	2
精製水	バランス
	100

[0041]

[Table 9]

化粧水

	重量%
ヒバマタ	2
レンゲソウ抽出物	1
モノラウリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	1
1, 3-ブチレングリコール	3
ソルビトール(70%)	2
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	3
エタノール	10
精製水	バランス
	100

[0042]

[Table 10]

クリーム

	重量%
ヒバマタ	2
オウバク抽出物	1
ステアリン酸	7.5
セトステアリルアルコール	1.5
流動パラフィン	10
トリイソオクタン酸グリセリン	12
ラノリン	3
パルミチン酸セチル	4
モノステアリン酸ポリエチレングリコール(40)	2
モノステアリン酸グリセリン(自己乳化型)	5
精製水	バランス
	100

[0043]

[Table 11]

パック

	重量%
ヒバマタ	2
ショウキョウ抽出物	2
ポリビニルアルコール(35~45cps)	6
ポリビニルアルコール(20~25cps)	7
エタノール	20
モノラウリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	1
プロビレングリコール	3
グリセリン	1
精製水	バランス
	100

[0044]

[Table 12]

パップ剤

	重量%
ヒバマタ	1
ジオウ抽出物	1
ポリアクリル酸10%水溶液	3.5
ポリアクリル酸ソーダ	7
グリセリン	20
カオリン	4
活性剤	0.5
塩化カルシウム20%水溶液	1
カリミヨウバン10%水溶液	4
水難溶性多価金属塩	0.2
精製水	バランス
	100

[0045]

[Effect of the Invention] The skin cosmetic of this invention which blended the integrin production accelerator and the actin myosin system activator, Compared with the case where an integrin production accelerator or an actin myosin system activator is used independently, the skin tightening effect is promoted synergistically, and since safety is higher, it is useful as cosmetics prepared to a beautiful skin which improves the wrinkles and the sag of skin, and has

Hari.

[Translation done.]

D9

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-278769

(P2001-278769A)

(43)公開日 平成13年10月10日(2001.10.10)

(51)Int.Cl.⁷A 61 K 7/48
7/00

識別記号

F I

A 61 K 7/48
7/00テーマコード(参考)
4 C 0 8 3
K

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願2000-91398(P2000-91398)

(22)出願日 平成12年3月29日(2000.3.29)

(71)出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72)発明者 藤村 努

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

(72)発明者 遠藤 菜穂子

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

(74)代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外4名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚化粧料

(57)【要約】 (修正有)

【解決手段】 インテグリン産生促進剤(ヒバマタ、マコンブ、ヒジキ、ローズマリー、キウイ、ニンジン、ブクリョウ、トウニン及びゴボウから選ばれる1種以上の海藻類若しくは植物又はそれらの抽出物)及びアクチニーミオシン系活性化剤(オウゴン、オウバク、クチナシ、ジオウ、ショウキョウ及びレンゲソウから選ばれる1種以上の植物又はそれらの抽出物)を含有する皮膚化粧料。

【効果】 相乗的に皮膚引き締め効果が促進され、より安全性の高いものであることから、肌のしわ・たるみを改善し、ハリのある美しい肌に整える化粧料として有用。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 インテグリン産生促進剤及びアクチニミオシン系活性化剤を含有する皮膚化粧料。

【請求項2】 インテグリン産生促進剤が、ヒバマタ、マコンブ、ヒジキ、ローズマリー、キウイ、ニンジン、ブクリョウ、トウニン及びゴボウから選ばれる1種以上の海藻類若しくは植物又はそれらの抽出物である請求項1記載の皮膚化粧料。

【請求項3】 アクチニミオシン系活性化剤が、オウゴン、オウパク、クチナシ、ジオウ、ショウキョウ及びレンゲソウから選ばれる1種以上の植物又はそれらの抽出物である請求項1又は2記載の皮膚化粧料。

【請求項4】 皮膚化粧料が、皮膚の弾力性を改善するものである請求項1～3のいずれか1項記載の皮膚化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、皮膚の弾力性を改善し、皮膚にハリを与える皮膚化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 皮膚の老化等による肌のたるみは、皮膚の真皮結合組織の弾力性の低下、皮下脂肪組織の支持力の低下、さらには皮膚を支える筋力の低下等により生じると考えられており、これを改善するために、これまでヒバマタ、カフェイン、サイコサポニン等の肌の引き締め剤を含有する化粧料が知られている（特開平5-124953号公報、特開平10-72336号公報、特開平5-17332号公報等）。

【0003】 しかし、斯かる肌の引き締め剤を単独で用いた場合には、作用効果の点で必ずしも充分ではなく、実際に肌内部に作用して肌を引き締め、たるみを有効に改善するためには、引き締め剤を高濃度で配合して長期間使用する必要があった。

【0004】 本発明は、肌のたるみを有効に改善し、より安全性の高い皮膚化粧料を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、皮膚のしわ・たるみの発生メカニズム及び皮膚の弾力性を改善する成分について検討したところ、特定の植物成分にアクチニミオシン系を活性化する作用があり、これらのアクチニミオシン系活性化剤とインテグリン産生促進剤とを併用した場合に、肌のたるみが有効に改善され、ハリのある美しい肌を実現できることを見出した。

【0006】 すなわち、本発明は、インテグリン産生促進剤及びアクチニミオシン系活性化剤を含有する皮膚化粧料を提供するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】 本発明の化粧料は、インテグリン

産生促進剤及びアクチニミオシン系活性化剤を配合するものであるが、ここでインテグリンとは、細胞表面に発現し、細胞接着に関与する受容体をいい、その構造は α サブユニットと β サブユニットからなり、 α サブユニットは更に α 1から α 5、 α L等が存在し、 β サブユニットは β 1、 β 2、 β 3等が存在することが知られている。本発明者らは特定の天然成分にインテグリンの産生を促進する作用があり、癌の転移抑制剤として有用であり（特開平11-246428号公報）、また皮膚のたるみ改善や皮膚の引き締め効果があることを見出している（特開平10-72336号公報）。

【0008】 一方、近年皮膚のハリには、皮膚中の纖維芽細胞に存在する張力纖維（アクチニミオシン束）が関与し、Gタンパク質を介したアクチニミオシン系の活性化（アクチニミオシン束の収縮）のメカニズムが明らかにされ、アクチニミオシン系を活性化する物質が皮膚のしわ・たるみの改善に有用であることが示唆されている。しかし、インテグリンの産生を促進する成分とアクチニミオシン系を活性化する成分とを併用することにより、皮膚の弾力性が極めて良好に改善されるることはこれまで全く知られていない。

【0009】 本発明におけるインテグリン産生促進剤としては、インテグリンの産生量を促進するものであり、各種結合組織に存在するコラーゲン、ビトロネクチン、フィプロネクチン、ラミニン等のマトリックスと線維芽細胞等の結合組織に存在する細胞との相互作用を考えると、 α 2サブユニット、 α 5サブユニット、 β 1サブユニットの発現を促進するものが好ましく、更に α 2サブユニットの発現を促進し、同時に β 1サブユニットの発現を促進するものがより望ましい。このようなインテグリン産生促進剤はほとんどなく、例えば单一化合物としてトランフォーミングファクター（TGF β ）が知られる他、ヒバマタ、マコンブ及びヒジキ等の海藻類、ローズマリー、キウイ、ニンジン、ブクリョウ、トウニン及びゴボウ等の植物が挙げられるが、インテグリンの産生促進及び安全性の点から、ヒバマタ、マコンブ及びヒジキから選ばれる海藻類、ローズマリー、キウイ、ニンジン、ブクリョウ、トウニン及びゴボウから選ばれる植物又はそれらの抽出物が特に好ましい。

【0010】 本発明におけるヒバマタとはヒバマタ科（Fucaceae）ヒバマタ属（Fucus）のFucus vesiculosus又はFucus evanescensを、マコンブとはコンブ科（Laminariaceae）コンブ属（Laminaria）のL. japonica Arechougaを、ヒジキとはホンダワラ科（Sargassaceae）ヒジキ属（Hizikia）のH. fusiforme Okamuraを、ローズマリーとはシソ科（Labiatae）のRosmarinus officinalisを、キウイとはマタタビ属（Actinidia）のキウイ（Actinidia chinensis）を、ニンジンとは、ウコギ科（Araliaceae）のオタネニンジン（Panax ginseng C. A. Meyer）の根又はこれ

を軽く湯通したものを、ブクリョウとはサルノコシカケ科 (Polyporaceae) のマツホド (*Poria cocos* Wolf) の外層をほとんど除いた菌核を、トウニンとはバラ科

(Rosaceae) のモモ (*Prunus persica* Batsch または *Prunus persica* Batsch var. *davidiana* Maximowicz) の種子を、ゴボウとはキク科 (Compositae) の *Arctium lappa* L. を示す。

【0011】一方、本発明のアクチニミオシン系活性化剤とは、皮膚線維芽細胞に作用してその細胞張力を促進するものをいうが、これまでに、牛乳から作られたホエイタンパクと加水分解カゼインに当該作用があることが報告されている。本発明者らは、後記実施例2に示すように、新たにオウゴン、オウバク、クチナシ、ジオウ、ショウキョウ及びレンゲソウの各植物抽出物に、皮膚線維芽細胞の張力を促進する作用があり、アクチニミオシン系活性化物質であることを見出した。

【0012】ここで、オウゴンとはシソ科 (Labiatae) のコガネバナ (*Scutellaria baicalensis* Georgi) の周皮を除いた根を、オウバクとはミカン科 (Rutaceae) のキハダ (*Phellodendron amurense* Ruprecht) またはその他同属植物の周皮を除いた樹を、クチナシとはアカネ科 (Rubiaceae) の *Gardenia jasminoides* Ellisを、ジオウとはゴマノハグサ科 (Scrophulariaceae) のアカヤジオウ (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz var. *purpurea* Makino または *Rehmannia glutinosa* Liboschitz) の根またはそれを蒸したものを、ショウキョウとはショウガ科 (Zingiberaceae) のショウガ (*Zingiber officinale* Roscoe) の根茎を、レンゲソウとはマメ科 (Leguminosae) の *Astragalus sinicus* をそれぞれ示す。

【0013】本発明における藻類については、その全藻、根、茎又は葉の1以上をそのまま又は粉碎して用いることができ、植物については、その植物の全草又は葉、根、果実、種子、花のうちの1以上をそのまま又は粉碎して用いることができる。

【0014】また、本発明における抽出物とは、更にこれを常温又は加温下にて抽出するか又はソックスレー抽出器等の抽出器具を用いて抽出することにより得られる各種溶剤抽出液、その希釀液、その濃縮液又はその乾燥末を意味するものである。ここで抽出物は、1種の植物からのものでも2種以上の植物から得られたものであってもよい。

【0015】本発明の藻類及び植物の抽出物を得るために用いられる抽出溶剤としては、極性溶剤、非極性溶剤のいずれをも使用することができる。例えば、水；メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノール等のアルコール類；プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の鎖状及び環状エーテル類；ポリエチレングリコール等のポリエ

ーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ピリジン類等が挙げられ、これらは2種以上を混合して用いることができる。

【0016】上記抽出物は、そのまま用いることができるが、当該抽出物を希釀、濃縮若しくは凍結乾燥した後、粉末又はペースト状に調製して用いることができる。

10 【0017】また、液々分配等の技術により、上記抽出物から不活性な夾雜物を除去して用いることもでき、本発明においてはこのようなものを用いることが好ましい。これらは、必要により公知の方法で脱臭、脱色等の処理を施してから用いてもよい。

【0018】斯かるインテグリン産生促進剤及びアクチニミオシン系活性化剤を配合した組成物は、後記実施例3及び4で示すように、極めて優れたコラーゲンゲル収縮作用を有し、優れた皮膚の弾力性改善効果や引き締め効果を示す。従って、当該組成物は、乾燥、紫外線等の外界の刺激や、皮膚が老化することにより生ずる種々の皮膚性状の変化、例えば皮膚のしわ、たるみ、はり及び弾力の喪失等に対して有効な皮膚化粧料として、或いは弾力性改善剤、たるみ改善剤等として用いることができる。

【0019】本発明の皮膚化粧料中、インテグリン産生促進剤は、組成物中に0.001～10重量%配合することが好ましく、インテグリン産生促進剤として上記藻類又は植物の抽出物を用いる場合には、固形分換算で0.00001～1重量%、特に0.0001～0.1重量%含有することが好ましい。

【0020】また、アクチニミオシン系活性化剤は、組成物中に0.001～10重量%含有することが好ましく、アクチニミオシン系活性化剤として上記植物抽出物を用いる場合には、固形分換算で0.00001～1重量%、特に0.0001～0.1重量%含有することが好ましい。

【0021】本発明の皮膚化粧料には、インテグリン産生促進剤及びアクチニミオシン系活性化剤の他、通常使用される外用基材、他の薬効成分を配合できる。ここで用いられる外用基材としては、油性基剤をベースとするもの、油／水、水／油型の乳化系基剤をベースとするもの、水をベースとするもののいずれであってもよい。

【0022】油性基剤としては、例えば植物油、動物油、合成油、シリコーン油、脂肪酸、天然または合成のグリセリド等が挙げられる。また、保湿剤、紫外線吸収剤、アルコール類、キレート類、pH調整剤、防腐剤、増粘剤、色素、香料等を任意に組合せて配合することができる。また、上記薬効成分としては特に制限はなく、例えば鎮痛消炎剤、殺菌消毒剤、ビタミン類、皮膚柔軟化剤等を必要に応じて適宜使用できる。また、皮膚化粧

料の形態としては、軟膏、クリーム、乳液、化粧水、ジェル、パック剤、パップ剤、ファンデーション等が挙げられる。

【0023】本発明の皮膚化粧料の使用量は、1日、1回当たり100～500mg、好ましくは200mgが好ましい。

【0024】

【実施例】製造例1～22

表1に示す海藻類及び植物の各部位の粉碎物1kgを抽出

製造例	海藻類・植物	部位	抽出溶剤	抽出量(g)
1	ヒバマタ	全藻	BG	10
2	ヒバマタ	全藻	ET	10
3	ヒバマタ	全藻	50%BG/W	20
4	ヒバマタ	全藻	50%ET/W	30
5	ヒバマタ	全藻	W	30
6	ヒバマタ	全藻	熱水	50
7	マコンブ	全藻	50%ET/W	30
8	ヒジキ	全藻	50%ET/W	30
9	ローズマリー	全草	50%ET/W	20
10	ローズマリー	全草	80%ET/W	30
11	ニンジン	根	50%ET/W	20
12	トウニン	種子	ET	10
13	ゴボウ	根	W	40
14	オウゴン	根	50%ET/W	30
15	オウバク	樹皮	30%ET/W	20
16	オウバク	樹皮	50%ET/W	30
17	クチナシ	全草	30%BG/W	20
18	ジオウ	根	50%ET/W	30
19	ジオウ	根	50%BG/W	30
20	ショウキョウ	根	74%ET	10
21	レンゲソウ	全草	30%ET, 28%BG	10
22	ブクリョウ	菌核	W	50
23	キウイ	果実、葉	BG	10

ET: エタノール

BG: 1, 3-ブチレングリコール

W : 水

【0026】実施例1 インテグリン産生促進の評価
線維芽細胞表面インテグリン量をFACScanにて測定した。即ち、単層培養の線維芽細胞に表1に示す各種サンプルを30～100μMで作用させ、24時間後にトリプシン/EDTAにより細胞を剥離し、FCSで中和した後、細胞を0.01% FCS、0.02% N aN₃含有PBSにて洗浄し細胞を回収した。一次抗体

として抗ヒトイントインテグリンα2β1、抗ヒトイントインテグリンα2、抗ヒトイントインテグリンβ1を100倍希釈で、二次抗体としてFITCラベル抗マウスIgG1を100倍希釈で用いた。プランクは一次抗体にマウスIgG1を用いた。結果を表2に示す。

【0027】

【表2】

試料	濃度重量固形残分 重量%	インテグリンα2 相対値	インテグリンβ1 相対値	インテグリンα2β1 相対値
コントロール	-	100	100	100
ヒバマタ	0.01	131	115	152
ヒバマタ	0.003	112	105	126
マコンブ	0.001	132	ND	152
ヒジキ	0.01	114	ND	127
ローズマリー	0.003	108	ND	118
ニンジン	0.01	109	ND	109
トウニン	0.01	126	ND	110
ゴボウ	0.01	118	ND	129
ブクリョウ	0.01	109	107	111
キウイ	0.01	108	ND	108
TGFβ	10ng/ml	137	120	180

【0028】実施例2 アクチニミオシン系活性化による細胞の張力発生の評価

Kolodneyらの方法 (Kolodney MSら、J. Cell Biol., 150

17, 73-82(1992)) に準じて、線維芽細胞包埋コラーゲングルを作製し、得られたグルを37℃に保溫した無血清培地中に固定し、50～100mgの負荷をかけ安定

化させた後、無血清DMEMで最終濃度の50倍程度の濃度に調整した表3に示すサンプルを1mL添加（濃度0.001%、蒸発残分重量%）し、発生する力をIsotonic Transducerで計測し、BIOPACで記録した。得られたデータの試料添加前の比較的安定した5分間、添加後の

張力が最大となる5分間の平均の差を発生した張力とした。結果を表3に併せて示す。

【0029】

【表3】

成分	最終濃度%	発生張力 (dyne)	抽出溶媒
コントロール	—	0	—
オウゴン	0.01	7	50%ET
オウバク	0.01	9	50%ET
クチナシ	0.01	4	50%ET
レンゲソウ	0.01	6	30%ET/28%BG
ショウキョウ	0.01	18	74%ET
ジオウ	0.01	3	60%ET

ET : エタノール

BG : 1, 3-ブチレングリコール

【0030】実施例3 線維芽細胞包埋コラーゲンゲルの収縮に与える影響

コラーゲンゲルは文献「J. Cell Science, 102, 315(1992)」または「J. Invest. Dermatol, 93, 792(1989)」に準じた方法で作製した。すなわち、氷冷下コラーゲンゲル溶液（新田ゼラチン社製、tapeI-A (3.0mg/ml, pH=3)）にHEPES (250mM) の0.05Nの水酸化ナトリウム溶液、DMEM (GIBCO DMEM, low glucose) 5倍濃縮溶液、FCS (2%, Fatal Calf Serum)、精製水を加え、十分に攪拌中和した後、最終濃度0.01~0.001重量%（蒸発残分重量%）の表4及び5に示す被験物質（製造例1~23で得た海藻類若しくは植物抽出物、及びコントロールとしてエタノール又は1, 3-ブチレン

グリコール）を加え、最後にヒト皮膚線維芽細胞（ヒト包皮由来）の懸濁液を加え十分に攪拌し、気泡を取り除いた後、24穴プレートに各穴1mLずつ注入し、直ちに37°Cでゲル化させた。この際のコラーゲン濃度は1.5mg/mLに調製した。24時間後ゲルの周囲を剥離し、培地を加え培養した。ゲル体積測定は、文献 (J. Cell Science, 102, 315(1992)) に準じ重量測定方法で行った。すなわち10%ホルマリン固定 (4°C, 24時間) 後、水の表面張力をTriton X100 (和光純薬社製) (1%) を加えることで減じた後、重量を測定した。結果を表4及び5に併せて示す。

【0031】

【表4】

インテグリン産生促進剤 (%)	アクチニ-ミオシン系活性化剤 (%)	ゲル収縮促進効果 (%)
なし	—	なし
		—
		100
		100
ヒバマタ	0.001	オウゴン
		オウバク
		レンゲソウ
		なし
		96
		95
		92
マコンブ	0.003	クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
		レンゲソウ
		なし
		96
		94
ヒジキ	0.001	オウゴン
		オウバク
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
		レンゲソウ
		なし
ブクリョウ	0.001	—
		94
キウイ	0.003	オウゴン
		オウバク

【0032】

【表5】

インテグリン産生促進剤 (%)	アクチニーミオシン系活性化剤 (%)	ゲル収縮促進効果 (%)
ローズマリー	0.003	なし
		オウゴン
		オウバク
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
		レンゲソウ
ニンジン	0.001	なし
		オウゴン
		オウバク
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
		レンゲソウ
トウニン	0.001	なし
		オウゴン
		オウバク
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
		レンゲソウ
コボウ	0.001	なし
		オウゴン
		オウバク
		クチナシ
		ジオウ
		ショウキョウ
		レンゲソウ

【0033】インテグリン産生促進剤とアクチニーミオシン系活性化剤の併用により、線維芽細胞包埋コラーゲンゲルの直径および体積が小さくなり、ゲルの収縮が相乗的に促進されることが示された。

【0034】実施例4

表6に示したサンプルを用いて、パネラーにより皮膚たるみ(頬)改善度を評価した。ヒバマタエキス単独、あるいはヒバマタエキスにショウキョウ又はオウバクを配合したジェルを用い、各サンプルにつき10名ずつパネラーによる評価を行った。各エキス配合ジェルを一日朝夜1回ずつ2週間、顔面頬から頸にかけての部分に塗布

した。以下のスコアにより評価した。結果を表6に併せて示す。

【0035】-1:悪化した
0:変わらない、わからない
1:微かにたるみが改善した
2:ややたるみが改善した
3:たるみが改善した
4:非常にたるみが改善した

【0036】

【表6】

	試料A (コントロール)	試料B	試料C	試料D
ポリアクリル酸	0.5	0.5	0.5	0.5
水酸化カリウム	0.15	0.15	0.15	0.15
グルカム	1.0	1.0	1.0	1.0
86%グリセリン	1.0	1.0	1.0	1.0
グリシンペタイン	3	3	3	3
ヒバマタ	-	0.003	0.003	0.003
ショウキョウ	-	-	0.01	-
オウバク	-	-	-	0.01
コハク酸	2	2	2	2
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス
たるみ改善効果	0.1 +/- 0.5	0.8 +/- 0.35	1.40 +/- 0.52	1.32 +/- 0.46

【0037】表6より本発明の試料C及びDについて
は、引き締め効果が実感された。

【0038】実施例5 処方例

表7~12に示す各成分を常法に従い、攪拌、混合する

ことにより本発明の各種皮膚化粧料を調製した。

【0039】

【表7】

11
ジェル

	重量%
ポリアクリル酸	0.5
水酸化カリウム	0.15
グルカム	1.0
8.6%グリセリン	1.0
グリシンベタイン	3
ヒバマタ	1
オウゴン抽出物	1
コハク酸	PH調整バランス (pH=6.5)
精製水	バランス
	100

【0040】

【表8】

乳液

	重量%
パルミチン酸	0.5
オリーブ油	2
セタノール	1
ホホバ油	5
モノヘキサデシルリン酸ナトリウム塩	2
モノステアリン酸ソルビタン	0.5
グリセリン	1.5
エタノール	5
ヒバマタ	1
オウバク抽出物	1
乳酸	2
精製水	バランス
	100

【0041】

【表9】

化粧水

	重量%
ヒバマタ	2
レンゲソウ抽出物	1
モノラウリン酸ポリオキシエチレン(2.0)ソルビタン	1
1,3-ブチレングリコール	3
ソルビトール(7.0%)	2
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	3
エタノール	1.0
精製水	バランス
	100

【0042】

30 【表10】

クリーム

	重量%
ヒバマタ	2
オウバク抽出物	1
ステアリン酸	7.5
セトステアリルアルコール	1.5
流動パラフィン	1.0
トリイソオクタン酸グリセリン	1.2
ラノリン	3
パルミチン酸セチル	4
モノステアリン酸ポリエチレングリコール(4.0)	2
モノステアリン酸グリセリン(自己乳化型)	5
精製水	バランス
	100

【0043】

【表11】

13

14

パック

	重量%
ヒバマタ	2
ショウキョウ抽出物	2
ポリビニルアルコール (35~45cps)	6
ポリビニルアルコール (20~25cps)	7
エタノール	20
モノラウリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	1
プロピレングリコール	3
グリセリン	1
精製水	バランス
	100

【0044】

10 【表12】

パップ剤

	重量%
ヒバマタ	1
ジオウ抽出物	1
ポリアクリル酸10%水溶液	35
ポリアクリル酸ソーダ	7
グリセリン	20
カオリン	4
活性剤	0.5
塩化カルシウム20%水溶液	1
カリミョウバン10%水溶液	4
水難溶性多価金属塩	0.2
精製水	バランス
	100

【0045】

【発明の効果】 インテグリン産生促進剤及びアクチニミオシン系活性化剤を配合した本発明の皮膚化粧料は、インテグリン産生促進剤又はアクチニミオシン系活性

化剤を単独で用いた場合に比べ、相乗的に皮膚引き締め効果が促進され、より安全性の高いものであることから、肌のしわ・たるみを改善し、ハリのある美しい肌に整える化粧料として有用である。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AA122 AB032
AB332 AB352 AB442 AC022
AC072 AC122 AC132 AC242
AC292 AC342 AC402 AC712
AC852 AC902 AD092 AD352
AD512 BB60 CC02 CC04
CC05 DD23 DD27 DD31 DD41
EE11